

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-2689

(43) 公開日 平成7年(1995)1月6日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00				
9/107	B			
	Q	8314-4C	A 6 1 K 37/ 02	
		8314-4C	37/ 24	
審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全 8 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平6-80598

(22) 出願日 平成6年(1994)4月19日

(31) 優先権主張番号 特願平5-91438

(32) 優先日 平5(1993)4月19日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 591062005

株式会社アドバンストスキニサーチ研究所

神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番地1

(72) 発明者 高橋 正雄

東京都豊島区高田3丁目41番8号 株式会社アドバンストスキニサーチ研究所東京  
ランチ内

(72) 発明者 松下 浩司

東京都豊島区高田3丁目41番8号 株式会社アドバンストスキニサーチ研究所東京  
ランチ内

(74) 代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外5名)

(54) 【発明の名称】 難吸収性物質を含有するマイクロエマルジョン製剤

(57) 【要約】

【構成】 特定の複数の界面活性剤を組合せることにより、吸収性の低い生理活性物質を含有し0.4-100 nmの平均粒径をもつ水相液滴を油相分散媒中に分散させたマイクロエマルジョン製剤。経皮/経粘膜吸収性の低い生理活性物質の吸収性を改善する為に、W/O型のマイクロエマルジョンの水相液滴中に該物質を溶解状態で存在せしめる。

【効果】 このマイクロエマルジョンは不快臭を与える高級アルコール等を使用せず、しかも従来の吸収促進剤を使用せず、局所刺激性の低いマイクロエマルジョン製剤を提供することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 難吸収性生理活性物質を水相に含有する油中水型(W/O型)マイクロエマルジョンであって、下記の界面活性剤(c)1種以上と界面活性剤(a)の1種以上又は(b)の1種以上とを組み合わせ使用することとを特徴とするマイクロエマルジョン製剤:

## (a) イオン系界面活性剤

ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム; アルキル硫酸ナトリウム(アルキル部分が $C_8-C_{20}$ )

(b) HLBが10-20の非イオン系界面活性剤: ポリオキシエチレン硬化または非硬化ヒマシ油(オキシエチレン平均付加モル数が30-80); ポリエチレングリコール高級脂肪酸エステル(脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{18}-C_{20}$ の脂肪酸であり、エチレングリコールの平均付加モル数が10-40); ポリオキシエチレンアルキルエーテル(アルキル部分が $C_8-C_{14}$ であり、オキシエチレン平均付加モル数が4-25)

(c) HLBが3-7の非イオン系界面活性剤: モノ-又はポリグリセリン脂肪酸エステル(脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{18}-C_{20}$ 脂肪酸であり、グリセリン1モル当たりの脂肪酸付加モル数が1-2であり、さらにグリセリンの付加モル数が0-4); ソルビタン脂肪酸エステル(脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{18}-C_{20}$ であり、その付加モル数が1-3); ポリオキシエチレン硬化又は非硬化ヒマシ油(オキシエチレン平均付加モル数が3-20)。

【請求項2】 界面活性剤が下記の(a), (c)又は(b), (c)の組合せであることを特徴とする請求項1記載のマイクロエマルジョン製剤。

## (a) イオン系界面活性剤

ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム; アルキル硫酸ナトリウム(アルキル部分が $C_{10}-C_{14}$ )

(b) HLBが10-20の非イオン系界面活性剤: ポリオキシエチレン硬化または非硬化ヒマシ油(オキシエチレン平均付加モル数が40-60); ポリエチレングリコール高級脂肪酸エステル(脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{18}$ の脂肪酸であり、エチレングリコールの平均付加モル数が10-40); ポリオキシエチレンアルキルエーテル(アルキル部分が $C_{12}$ であり、オキシエチレン平均付加モル数が4-25)

(c) HLBが3-7の非イオン系界面活性剤: モノ-又はポリグリセリン脂肪酸エステル(脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{18}$ 脂肪酸であり、グリセリン1モル当たりの脂肪酸付加モル数が1-2であり、さらにグリセリンの付加モル数が0-4); ソルビタン脂肪酸エステル(脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{18}-C_{18}$ であり、その付加モル数が1-3); ポリオキシエチレン硬化又は非硬化ヒマシ油(オキシエチレン平均付加モル数が8-12)。

【請求項3】 前記マイクロエマルジョンの粒径が0.4-100ナノメートルであることを特徴とする請求項

1又は2記載のマイクロエマルジョン製剤。

【請求項4】 難吸収性生理活性物質がバソプレシン、カルシトニン、エリスロポエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン類、インターフェロン類、インスリン、及び副甲状腺ホルモンから選択される、請求項1、2又は3記載のマイクロエマルジョン製剤。

【請求項5】 経皮投与剤、経口投与剤又は経粘膜投与剤の剤形である請求項1、2、3又は4記載のマイクロエマルジョン製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は経皮/経粘膜吸収されにくい生理活性物質、例えば高分子量のペプチド等の経皮/経粘膜吸収を改善したマイクロエマルジョン製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 これまで、生理活性物質の経皮/経粘膜吸収性を改善するためにマイクロエマルジョンを調製する試みが行われてきた。

【0003】 オクタノール、ブタノール等のアルコールを用いるマイクロエマルジョンが提案されている。但し、これらのアルコールは悪臭を伴うため、特に経口投与用には適していない。一方、多量のイオン系界面活性剤を使用してマイクロエマルジョンが調製されている場合、マイクロエマルジョンは粘膜、皮膚に対して刺激性を持つという欠点があった。

【0004】 また、経粘膜吸収性の低いペプチドである、インスリン、カルシトニン等の経粘膜吸収性を改善するために、胆汁酸塩のような吸収促進剤を併用することが試みられたが、粘膜上皮細胞の損傷、破壊を生じることが判った。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、悪臭を伴う高級アルコール、例えばブタノール、オクタノール等を用いることなく、しかも、上皮細胞に損傷を与えるような従来の胆汁酸塩のような吸収促進剤を用いることなく、粘膜や皮膚に対して刺激性の低いマイクロエマルジョン剤の調製を目的とする。しかも、このようなマイクロエマルジョンの調製により、経皮/経粘膜難吸収性の生理活性物質の吸収性を改善することを目的としている。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、特定の界面活性剤を2種以上組合せることにより、従来の課題を解決したマイクロエマルジョン製剤を提供することに成功した。

【0007】 本発明で使用する界面活性剤は下記の(a), (b), (c)各群の界面活性剤のうち、

(c)群を必須成分とし、これに(a)又は(b)のいずれか1つの群の界面活性剤を組み合わせる。各群の界

面活性剤は次の通りである。

【0008】(a) イオン系界面活性剤

ジー2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム；アルキル硫酸ナトリウム（アルキル部分が $C_8-C_{20}$ 、好ましくは $C_{10}-C_{14}$ ）

(b) HLBが10-20の非イオン系界面活性剤：ポリオキシエチレン硬化または非硬化ヒマシ油（オキシエチレン平均付加モル数が30-80、好ましくは、40-60のもの）；ポリエチレングリコール高級脂肪酸エステル（脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{16}-C_{20}$ 、好ましくは $C_{18}$ の脂肪酸であり、エチレングリコールの平均付加モル数が10-40のもの）；ポリオキシエチレンアルキルエーテル（アルキル部分が $C_8-C_{14}$ 、好ましくは $C_{12}$ であり、オキシエチレン平均付加モル数が4-25）

(c) HLBが3-7の非イオン系界面活性剤：モノー又はポリグリセリン脂肪酸エステル（脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{16}-C_{20}$ 脂肪酸、好ましくは $C_{18}$ 脂肪酸であり、グリセリン1モル当たりの脂肪酸付加モル数が1-2であり、さらにグリセリンの付加モル数が0-4のもの）；ソルビタン脂肪酸エステル（脂肪酸が飽和又は不飽和の $C_{16}-C_{20}$ 、好ましくは $C_{16}-C_{18}$ であり、その付加モル数が1-3）；ポリオキシエチレン硬化又は非硬化ヒマシ油（オキシエチレン平均付加モル数が3-20、好ましくは8-12、更に好ましくは10のもの）、である。

【0009】本発明で使用する分散媒は皮膚、粘膜に刺激のない油脂であり、常温で液体であるかまたは体温で溶解し、液状になるものである。具体的には、大豆油、胡麻油、オリーブ油のような植物性又は動物性食用油（脂肪酸グリセリンエステル類）；飽和又は不飽和脂肪酸；中鎖脂肪酸（ $C_6-C_{18}$ ）のモノー、ジー又はトリグリセリンエステル類が使用できる。

【0010】本発明のマイクロエマルションは従来から知られている方法で製造できる。

【0011】分散媒である油成分に適宜組合せた界面活性剤を添加し、十分に攪拌、混合して均一な油性混合物を調製する。油成分が常温で固体の場合には、加熱して融解させたのち、界面活性剤を添加、混合する。一方、有効成分である生理活性物質、例えばカルシトニン、エリスロポエチン等のペプチドを水に溶解する。

【0012】このようにして調製した水混合物を予め調製した油性混合物を攪拌下に添加する。更に攪拌を行い、マイクロエマルションとなった透明な液を得る。次いで、必要に応じて油成分を追加添加し、有効成分の含有量を調節する。

【0013】得られるマイクロエマルションは分散液滴の粒径が0.4-100ナノメートル（nm）、好ましくは1-100nmであり、非常に安定である。

【0014】ここで、アルブミン、グリセリン、グリコ

ールその他の安定化剤を水相に入れることもできる。

【0015】本発明に適用できる経皮/経粘膜吸収性が低い生理活性物質は、バソプレシン、カルシトニン、エリスロポエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン類、インターフェロン類、インスリン、及び副甲状腺ホルモン等のペプチド薬物；及び分子量1000以下の難吸収性低分子薬物である。低分子薬物としては、たとえば下記の薬物が本発明に应用できる。

【0016】①抗生物質：塩酸アクラルピシン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸セフトリアム、カルベニシリンナトリウム、セフメタゾールナトリウムなど。

【0017】②不整脈剤：塩酸プロカインアミド、リン酸ジソピラミド、塩酸リドカインなど。

【0018】③強心剤：塩酸エチレフリン、塩酸ドパミンなど。

【0019】④血管拡張剤：トラビジルなど。

【0020】⑤局所麻酔剤：塩酸オキシプロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸プロカイン、など。

【0021】⑥抗腫瘍剤：塩酸プレオマイシン、シタラビン、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、塩酸ビンブラスチン、ネオカルチノスタチン、塩酸ドキソルピシンなど。

【0022】⑦自律神経用剤：臭化ジスチグミン、塩化ベタネコール、臭化プロバンテリンなど。

【0023】⑧解熱鎮痛消炎剤：アンチピリン、塩酸チアラミド、ジクロフェナックナトリウムなど。

【0024】⑨精神神経用剤：塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸チオダリン、塩酸フルラゼパム、塩酸クロルプロマジン、塩酸レボマプロマジンなど。

【0025】10麻薬性鎮痛・鎮咳剤：塩酸オキシコドン、など。

【0026】11鎮けい剤：塩酸シクロペントラート、など。

【0027】12抗パーキンソン病薬：塩酸アマಂತジン、塩酸プロメタジン、塩酸メチキセンなど。

【0028】13他の循環器用剤：塩酸ジルチアゼム、塩酸トリメタジジンなど。

【0029】14血圧降下剤：メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、塩酸クロニジンなど。

【0030】15酵素製剤：ウロキナーゼ、ヒアルロニダーゼなど。

【0031】16他に塩酸ナファゾリン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸メチルエフェドリン、臭化水素酸ホマトロピンなど。

【0032】本発明のマイクロエマルションの各成分に対する水の容量を基準にした配合比率は、次の通りである。

【0033】水と界面活性剤との比率は1:2~1:200、好ましくは1:3~1:20である。

【0034】水と油成分との比率は1:3~1:500

0、好ましくは1:6~1:5000である。

【0035】得られた薬物含有マイクロエマルションは以下に説明するように常用の方法により、経皮吸収製剤、経粘膜吸収製剤、または経口製剤に製剤化される。

【0036】経皮吸収製剤：リント布を粘着テープに貼付し、マイクロエマルション薬液を含浸させ、皮膚に貼付する。また、リント布に代えて、リザーバー型貼付剤とすることもできる。

【0037】経粘膜吸収剤：

a) 経鼻投与剤：マイクロエマルション薬液を経鼻投与用のスプレー容器に充填し、鼻粘膜に噴霧塗布する。

【0038】b) 直腸坐剤：非油性のポリエチレングリコールのような適当な熱熔融性材料を加熱熔融し、坐剤用成形金型にて中空坐剤外殻を成形し、この中空部にマイクロエマルション薬液を注入、充填し、開口部を熔融させた坐剤外殻材料で密封し、薬液を封入する。これを直腸に挿入して使用する。

\* 実施例1

ジー2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム

(界面活性剤1)

7g

モノオレイン酸ジグリセリル (HLB=5.5)

(界面活性剤2)

5g

等張化リン酸緩衝液 (水成分)

2g

カルシトニン (薬物)

5mg

トリ脂肪酸 (C<sub>8</sub>~C<sub>18</sub>) グリセリンエステル (油成分) 全量100gとする。

※ら、攪拌を続けながら残部の油成分を添加し全量とした。

【0044】油成分の約90%をとり、界面活性剤1 (a群) 及び界面活性剤2 (c群) を加え、充分に攪拌した。一方、カルシトニンを水成分に溶解した。油成分と界面活性剤との混合液を攪拌しながらカルシトニン水溶液を添加し、更に攪拌を続け、透明な液が得られた ※30

【0045】この液をレーザー光散乱型粒度分布測定装置 (大塚電子製、DLS700型Arレーザー出力15mW) で測定すると、平均粒径14nmの粒度分布をもつW/O型マイクロエマルションが得られた。

【0046】実施例2

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (EO=40, HLB=12.5)

(界面活性剤1)

8g

モノオレイン酸ジグリセリル (HLB=5.5)

(界面活性剤2)

8g

牛血清アルブミン含有等張化リン酸緩衝液 (水成分)

1g

エリスロポエチン (薬物)

1.25mg

トリ脂肪酸 (C<sub>8</sub>~C<sub>18</sub>) グリセリンエステル (油成分) 全量100gとする。

し、更に攪拌を続け、透明な液が得られたら、攪拌を続けながら残部の油成分を添加し全量とした。

【0047】油成分の約90%をとり、界面活性剤1 (b群) 及び界面活性剤2 (c群) を加え、充分に攪拌した。界面活性剤1は常温では半固形状態であるので、加温しながら攪拌を行った。一方、エリスロポエチンを水成分に溶解した。油成分と界面活性剤との混合液を常温に戻し、攪拌しながらエリスロポエチン水溶液を添加

【0048】この液をレーザー光散乱型粒度分布測定装置 (ナイコン (NICOMP) 社製、370型Arレーザー出力70mW) で測定すると、平均粒径30nmの粒度分布をもつW/O型マイクロエマルションが得られた。

【0049】実施例3

ポリオキシエチレン (20モル) 硬化ヒマシ油 (HLB=10.5)

(界面活性剤1)

4g

ポリオキシエチレン (10モル) 硬化ヒマシ油 (HLB=6.5)

(界面活性剤2)

10g

等張化リン酸緩衝液 (水成分)

1g

アルファインターフェロン (薬物)

500μg

## 大豆油(油成分)

【0050】油成分の約90%をとり、界面活性剤1(b群)及び界面活性剤2(c群)を加え、充分に攪拌した。一方、インターフェロンを水成分に溶解した。油成分と界面活性剤との混合液を攪拌しながらインターフェロン水溶液を添加し、更に攪拌を続け、透明な液が得られたら、攪拌を続けながら残部の油成分を添加し全量\*

カルシトニン (薬物) 2.0mg  
等張リン酸緩衝液 (水成分) 1ml  
モノオレイン酸POE(20)ソルビタン (HLB=15.0)  
(界面活性剤1) 2.0g  
モノオレイン酸ジグリセリル(HLB=5.5)  
(界面活性剤2) 10.0g  
(油成分) 計 100ml

## 中鎖脂肪酸トリグリセライド

水成分にカルシトニンを溶解する。80%量の油成分に界面活性剤1(b群)と界面活性剤2(c群)を加え攪拌、溶解する。活性剤を溶解した油成分に、カルシトニン溶解液を添加し攪拌する。攪拌を継続すると、澄明なマイクロエマルジョン液が得られ、ここに油成分を加え全量とした。この粒度分布をレーザー光散乱粒度分布測定装置(大塚電子製DLS-7000型、Arレーザー出力75mW)で測定したところ、平均粒子径が2.4\*

G-CSF (薬物) 500μg  
等張リン酸緩衝液 (水成分) 1ml  
ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム(界面活性剤1) 7.0g  
モノオレイン酸ジグリセリル(HLB=5.5)  
(界面活性剤2) 5.0g  
(油成分) 100ml

## 中鎖脂肪酸トリグリセライド

水成分にG-CSFを溶解する。80%量の油成分に界面活性剤1(a群)と界面活性剤2(c群)を加え攪拌、溶解する。活性剤を溶解した油成分に、G-CSF溶解液を添加し攪拌する。攪拌を継続すると、澄明なマイクロエマルジョン液が得られ、ここに油成分を加え全量とした。この粒度分布をレーザー光散乱粒度分布測定装置(前掲の大塚電子製DLS-7000型)で測定し★

G-CSF (薬物) 500μg  
等張リン酸緩衝液 (水成分) 1ml  
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル(HLB=14.5)  
(界面活性剤1) 10.0g  
セスキオレイン酸ソルビタン(HLB=3.7)  
(界面活性剤2) 2.0g  
(油成分) 計 100ml

## 中鎖脂肪酸トリグリセライド

水成分にG-CSFを溶解する。80%量の油成分に界面活性剤1(b群)と界面活性剤2(c群)を攪拌、溶解する。活性剤を溶解した油成分に、G-CSF溶解液を添加し攪拌する。攪拌を継続すると、澄明なマイクロエマルジョン液が得られ、ここに油成分を加え全量とした。この粒度分布をレーザー光散乱粒度分布測定装置(前掲の大塚電子製DLS-7000型)で測定したと

全量100gとする。

\*とした。

【0051】この液をレーザー光散乱型粒度分布測定装置(前掲のナイクン社製370型)で測定すると、平均粒径約30nmの粒度分布をもつW/O型マイクロエマルジョンが得られた。

## 【0052】実施例4

※nmという、極めて微細なマイクロエマルジョンが得られた。

【0053】この溶液に水を添加し、超高速遠心を行い、得られた水相中のカルシトニンを定量したところ、添加量の92%のカルシトニンを回収できた(1gを添加し、回収量は計0.92g)。

## 【0054】実施例5

★たところ、平均粒子径が6.5nmという、極めて微細なマイクロエマルジョンが得られた。

【0055】この溶液に水を添加し、超高速遠心を行い、得られた水相中のG-CSFを定量したところ、添加量の89%のG-CSFを回収できた。

## 【0056】実施例6

【0057】この溶液に水を添加し、超高速遠心を行い、得られた水相中のG-CSFを定量したところ、添加量の86%のG-CSFを回収できた。

## 【0058】実施例7

【0058】実施例7

9

10

カルベニシリンナトリウム	(薬物)	400mg
蒸留水	(水成分)	1.0ml
モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン(HLB=15.0)	(界面活性剤1)	2.0g
セスキオレイン酸ソルビタン(HLB=3.7)	(界面活性剤2)	10.0g

中鎖脂肪酸トリグリセライド (油成分) 計100ml

水成分にカルベニシリンナトリウムを溶解する。80%量の油成分に界面活性剤1(b群)と界面活性剤2(c群)を加え攪拌、溶解する。活性剤を溶解した油成分に、カルベニシリンナトリウム溶解液を添加し攪拌する。攪拌を継続すると、澄明なマイクロエマルジョン液が得られ、ここに油成分を加え全量とした。この粒度分\*

\*布をレーザー光散乱粒度分布測定装置(前掲の大塚電子製DLS-7000型)で測定したところ、平均粒子径が9.2nmという、マイクロエマルジョンが得られた。

【0059】実施例8

アンチピリン	(薬物)	200mg
蒸留水	(水成分)	1ml
ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム	(界面活性剤1)	7.0g

モノオレイン酸ジグリセリル(HLB=5.5) (界面活性剤2) 5.0g

中鎖脂肪酸トリグリセライド (油成分) 計100ml

水成分にアンチピリンを溶解する。80%量の油成分に界面活性剤1(a群)と界面活性剤2(c群)を加え攪拌、溶解する。活性剤を溶解した油成分に、アンチピリン溶解液を添加し攪拌する。攪拌を継続すると、澄明な※

※マイクロエマルジョン液が得られ、ここに油成分を加え全量とした。

【0060】実施例9

臭化プロパンテリン	(薬物)	100mg
蒸留水	(水成分)	1ml
ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム	(界面活性剤1)	7.0g

モノオレイン酸ジグリセリル(HLB=5.5) (界面活性剤2) 5.0g

中鎖脂肪酸トリグリセライド (油成分) 計100ml

水成分に臭化プロパンテリンを溶解する。80%量の油成分に界面活性剤1(a群)と界面活性剤2(c群)を加え攪拌、溶解する。活性剤を溶解した油相に、臭化プロパンテリン溶解液を添加し攪拌する。攪拌を継続する★

★と、澄明なマイクロエマルジョン液が得られ、ここに油成分を加え全量とした。

【0061】実施例10

塩酸プロカインアミド	(薬物)	400mg
蒸留水	(水成分)	1.0ml
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル(HLB=14.5)	(界面活性剤1)	10.0g

セスキオレイン酸ソルビタン(HLB=3.7) (界面活性剤2) 2.0g

中鎖脂肪酸トリグリセライド (油成分) 計100ml

水成分に塩酸プロカインアミドを溶解する。80%量の油成分に界面活性剤1(b群)と界面活性剤2(c群)を加え攪拌、溶解する。活性剤を溶解した油成分に、塩酸プロカインアミド溶解液を添加し攪拌する。攪拌を継

続すると、澄明なマイクロエマルジョン液が得られ、ここに中鎖脂肪酸トリグリセライドを加え全量とした。

【0062】実施例11

リン酸リボフラビンナトリウム	(薬物)	10mg
蒸留水	(水成分)	1ml
ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム		

11

12

モノオレイン酸ジグリセリル (HLB=5.5)

(界面活性剤1) 7.0g

中鎖脂肪酸トリグリセリド

(界面活性剤2) 5.0g

リン酸リボフラビナトリウムを水成分に攪拌、溶解する。油成分に界面活性剤1(a群)と界面活性剤2(c群)を加え攪拌、溶解し、ここにリン酸リボフラビナ\*

\*トリウムの溶解液を添加し、攪拌する。攪拌を継続すると淡黄色澄明のマイクロエマルジョン液が得られる。

【0063】実施例12

アマランス

(モデル化合物) 1mg

蒸留水

(水成分) 1ml

ドデシル硫酸ナトリウム

(界面活性剤1) 4.0g

モノオレイン酸ジグリセリル (HLB=5.5) (界面活性剤2) 6.0g

中鎖脂肪酸トリグリセリド

(油成分) 計100ml

薬物の代用としてモデル化合物として赤色素アマランス(\*)を水に溶解する。油成分の80%を取り、ここに活性剤1および2を加え60分攪拌し、活性剤の分散液を得た。この油成分中に活性剤の分散した液に、アマランスを溶解した水成分を加え80分攪拌した。放置後、上清を採取し7000rpm40分の遠心分離を行い、澄明な液が得られた。この液中の粒度分布をレーザー光散乱粒度分布測定装置(前掲の大塚電子製DLS-7000型)で測定したところ、平均粒子径が52nmという結果が得られた。更にこの液に水を加え倍量とし、5500rpmで1.5時間の超高速遠心分離を行ったところ、微赤色の水相が得られた。

【0064】\*; Amaranth

3-Hydroxy-4-[(4-sulfophenyl)azo]-2,7-naphthalenedisulfonic acid trisodium salt

実験例: マイクロエマルジョン薬液の吸収性

(実験方法)

①経皮吸収実験: 4x5cmのポリエチレンシートを裏打ちした3x4cmのリント布に、上記の実施例で製造した薬液0.4~0.7mlを均一に塗布する。ラット背部を刈毛し、ここに薬液を含浸させたリント布を貼付し、その上から伸縮性包帯にて包みこむ。ラットの血液を経時的に採取し、血中の薬物の濃度を定量する。

【0065】②消化管吸収実験: ラット腹部を切開し、シリコンゴムチューブを胃壁から十二指腸まで通し、チューブ貫通部の胃壁及び腹膜、皮膚を縫合する。ラットが手術による侵襲から回復したのち、シリコンゴムチューブを通して、上記実施例で製造した薬液を投与し、チ

ューブを封じる。同様に経時的に血液を採取し、血中薬物濃度を定量する。

【0066】③直腸(粘膜)吸収実験: ラットを前日から絶食させ、糞が腹部に殆ど無くなった状態で、ラット肛門部にゴムバンドをあてがい、肛門部よりチューブを挿入し、上記実施例で製造した薬液を必要量注入する。注入完了後直ちに薬液が漏れないようにゴムバンドで肛門部を絞める。経時的に血液を採取し、血中薬物濃度を定量する。

【0067】④鼻腔内投与方法

鼻腔内投与は平井らの方法(INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 7(1981)317-325)に準じた閉鎖法により行った。すなわち、ラットを麻酔し頸部を正中線に沿って切開し、気管・食道を露出させる。気管の一部を切開し、気道確保のためポリエチレンチューブを気管に挿入し結紮する。外鼻孔、口腔側切歯管開口部を接着剤で封じる。食道の一部を切開し、ここから栄養カテーテルを挿入し、先端を鼻腔内に導入し、食道の栄養カテーテル挿入部を結紮する。栄養カテーテルを通して薬物を入れたマイクロエマルジョンを注入する。時間経過に従い血液を採取し、薬物の血中濃度の時間変化を定量する。

【0068】(実験結果) 本発明のマイクロエマルジョン製剤の経皮、経口(消化管)及び経粘膜(直腸)吸収データを下記の表に示す。

【0069】尚、各製剤とも皮膚、粘膜などにおける局所刺激性は全く認められなかった。

【表1】

ペプチド	製 剤		利用率*			
			投与部位			
	活性剤	実施例	十二指腸	皮膚	直腸	鼻腔
EPO	a+c	1(*1)	2.6%	1.2%	1.7%	-
	b+c	2	1.1%	-	-	-
加シリン	a+c	1	2.3%	3.5%	22.5%	50%

利用率：皮下注射による利用率（血中濃度の経時的積分値）を100%とする。

【0070】(\*1)：実施例1でカルシトニンの替わりにエリスロポエチンを使用。

【0071】（実験データの評価）エリスロポエチンの

ような大分子量ペプチドについて、利用率が2~3%という値は画期的なものである。また、カルシトニンの直腸吸収による利用率の22~23%、及び鼻腔吸収による利用率50%という値は充分実用可能な値である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/107	U			
	E			
	S			
38/22				
38/28				
38/23				
38/11				
38/21				
		8314-4C	A 6 1 K 37/26	
		8314-4C	37/30	
		8314-4C	37/34	
		8314-4C	37/66	H



# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-002689

(43)Date of publication of application : 06.01.1995

(51)Int.Cl.

A61K 38/00

A61K 9/107

A61K 38/22

A61K 38/28

A61K 38/23

A61K 38/11

A61K 38/21

(21)Application number : 06-080598 (71)Applicant : ADVANCED SUKIN  
RES KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 19.04.1994 (72)Inventor : TAKAHASHI MASAO  
MATSUSHITA KOJI

(30)Priority

Priority number 05 91438 Priority date 19.04.1993 Priority country : JP

(54) MICROEMULSION PHARMACEUTICAL CONTAINING HARDLY  
ABSORBABLE SUBSTANCE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject pharmaceutical containing hardly absorbable physiologically active substance(s), low in irritancy to the mucous membrane and the skin, comprising a combination of each specific plural surfactants.

CONSTITUTION: The objective pharmaceutical comprises a combination of (A) an ionic surfactant such as sodium di-2-ethylhexylsulfosuccinate, (B) a nonionic surfactant 10-20 in HLB number such as polyoxyethylene (hardened) castor oil (pref. 40-60 in the average number of moles of oxyethylene added) and (C) a second nonionic surfactant 3-7 in HLB number such as a mono- or polyglycerin fatty acid ester (pref., said fatty acid being 18C (saturated) fatty acid; 1-2 in the number of moles of the fatty acid added per mole of glycerin; 0-4 in the number of moles of glycerin added) with the component C as the essential component. In this pharmaceutical, its aqueous phase contains such physiologically active substance(s) as to be low in percutaneous/permucosal absorbability such as vasopressin.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 20.10.2000  
[Date of sending the examiner's decision of rejection]  
[Kind of final disposal of application abandonment other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]  
[Date of final disposal for application] 20.09.2005  
[Patent number]  
[Date of registration]  
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

**[Claim(s)]**

**[Claim 1]** the micro emulsion pharmaceutical preparation: (a) ion system surfactant G 2-ethylhexyl sulfo sodium-succinate; sodium alkylsulfate (an alkyl part is C8-C20) which is the water-in-oil type (W/O mold) micro emulsion which contains a difficulty absorptivity physiological active substance in the aqueous phase, and is characterized by what is used combining one or more sorts of the more than following (Surfactant c) 1 sort and a following surfactant (a), or one or more sorts of (b)

(b) HLB -- non-ion system surface-active-agent [ of 10-20 ]: -- polyoxyethylene hardening or non-hydrogenated-castor-oil (number of oxyethylene average addition mols is 30-80); -- polyethylene-glycol higher-fatty-acid ester (fatty acid is fatty acid of C16-C20 of saturation or partial saturation, and number of average addition mols of ethylene glycol is 10-40); -- polyoxyethylene alkyl ether (an alkyl part is C8-C14 and the number of oxyethylene average addition mols is 4-25)

(c) HLB -- non-ion system surfactant [ of 3-7 ]: -- Monod or polyglyceryl fatty acid ester (a fatty acid is C16-C20 fatty acid of saturation or partial saturation) The number of fatty-acid addition mols per one mol of glycerols is 1-2, and the number of addition mols of a glycerol is a 0-4; sorbitan fatty acid ester (a fatty acid is C16-C20 of saturation or partial saturation) further. The number of addition mols is 1-3; polyoxyethylene hardening or non-hydrogenated castor oil (the number of oxyethylene average addition mols is 3-20).

**[Claim 2]** Micro emulsion pharmaceutical preparation according to claim 1 characterized by a surfactant being the combination of the following (a), (c), or (b) and (c).

(a) Ion system surface-active-agent G 2-ethylhexyl sulfo sodium succinate; sodium alkylsulfate (an alkyl part is C10-C14)

(b) HLB -- non-ion system surface-active-agent [ of 10-20 ]: --

polyoxyethylene hardening or non-hydrogenated-castor-oil (number of oxyethylene average addition mols is 40-60); -- polyethylene-glycol higher-fatty-acid ester (fatty acid is fatty acid of C18 of saturation or partial saturation, and number of average addition mols of ethylene glycol is 10-40); -- polyoxyethylene alkyl ether (an alkyl part is C12 and the number of oxyethylene average addition mols is 4-25)

(c) HLB -- non-ion system surfactant [ of 3-7 ]: -- Monod or polyglyceryl-fatty-acid-ester (fatty acid is C18 fatty acid of saturation or partial saturation, number of fatty-acid addition mols per one mol of glycerols is 1-2, and number of addition mols of glycerol is 0-4 further); -- sorbitan fatty acid ester (fatty acid is C16-C18 of saturation or partial saturation, and the number of addition mols is 1-3); -- polyoxyethylene hardening or non-hydrogenated castor oil (the number of oxyethylene average addition mols is 8-12).

[Claim 3] Micro emulsion pharmaceutical preparation according to claim 1 or 2 characterized by the particle size of said micro emulsion being 0.4 - 100nm.

[Claim 4] Micro emulsion pharmaceutical preparation according to claim 1, 2, or 3 with which a difficulty absorptivity physiological active substance is chosen from vasopressin, calcitonin, erythropoietin, a colony stimulating factor, interleukin, interferon, an insulin, and parathyroid hormone.

[Claim 5] Micro emulsion pharmaceutical preparation according to claim 1, 2, 3, or 4 which is the dosage forms of a dermal administration agent, an internal use agent, or a permucosal administration agent.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]**

**[0001]**

**[Industrial Application]** This invention relates to the micro emulsion pharmaceutical preparation which has improved transderma/transmucosal absorption, such as a peptide of the transderma / physiological active substance by which transmucosal absorption cannot be carried out easily of giant molecules, for example, the amount.

**[0002]**

**[Description of the Prior Art]** In order to improve the transderma / transmucosal absorption nature of a physiological active substance until now, the attempt which prepares a micro emulsion has been performed.

**[0003]** The micro emulsion using alcohol, such as an octanol and a butanol, is proposed. However, in order to accompany these alcohol by the offensive odor, it does not fit especially internal use. On the other hand, when the micro emulsion was prepared using a lot of ion system surfactants, the micro emulsion had the fault of having stimulative to membrane and the skin.

**[0004]** Moreover, although to use together absorption enhancers like bile salt was tried in order to improve transmucosal absorption nature which is the low peptides of transmucosal absorption nature, such as an insulin and calcitonin, it turned out that damage on a mucosal-epithelium cell and destruction are produced.

**[0005]**

**[Problem(s) to be Solved by the Invention]** This invention aims at preparation of a stimulative low micro emulsion agent to membrane or the skin, without using absorption enhancers like the conventional bile salt which moreover does damage to an epithelial cell, without using the higher alcohol accompanied by an offensive odor, for example, a butanol, an octanol, etc. And it aims at improving the absorptivity of the physiological active substance of transderma / permucosal difficulty absorptivity by preparation

of such a micro emulsion.

[0006]

[Means for Solving the Problem] This invention succeeded in offering the micro emulsion pharmaceutical preparation which solved the conventional technical problem by combining two or more sorts of specific surfactants.

[0007] The surfactant used by this invention uses the (c) group as an indispensable component among the following (a), (b), and the surfactant of (c) each group, and combines the surfactant of any one group of (a) or the (b) with this. The surfactant of each group is as follows.

[0008] (a) Ion system surface-active-agent G 2-ethylhexyl sulfo sodium succinate; sodium alkylsulfate (an alkyl part C8- C20, preferably C10- C14)

(b) HLB — non-ion system surface-active-agent [ of 10-20 ]: —

polyoxyethylene hardening or non-hydrogenated castor oil (the number of oxyethylene average addition mols — 30-80 — preferably) the thing;

polyethylene-glycol higher-fatty-acid ester (it is the fatty acid of C18 preferably a fatty acid — C16-C20 of saturation or partial saturation —) of 40-60 the number of average addition mols of ethylene glycol — thing [ of 10-40 ]; — polyoxyethylene alkyl ether (the number [ An alkyl part C8- C14, being C12 preferably. ] of oxyethylene average addition mols 4 -25)

(c) HLB — non-ion system surfactant [ of 3-7 ]: — Monod or polyglyceryl fatty acid ester (a fatty acid — C16-C of saturation or partial saturation — 20 fatty acid) It is C18 fatty acid preferably and the number of fatty-acid addition mols per one mol of glycerols is 1-2. further — the number of addition mols of a glycerol — thing [ of 0-4 ]; — a sorbitan fatty acid ester (it is C16-C18 preferably a fatty acid — C16-C20 of saturation or partial saturation —) the number of addition mols — 1-3; polyoxyethylene hardening or non-hydrogenated castor oil (the number of oxyethylene average addition mols 3 -20, preferably 8 -12, still more preferably 10 things) — it comes out.

[0009] The dispersion medium which can be used by this invention is fats and oils which do not have a stimulus in the skin and membrane, and it is a liquid in ordinary temperature, or dissolves by temperature, and it becomes liquefied. Specifically, the vegetable property, the animal edible-oil (fatty-acid glycerol ester); saturation or Monod of unsaturated fatty acid; medium chain fatty acid (C6-C18) like soybean oil, sesame oil, and olive oil, G, or triglycerol ester can be used.

[0010] The micro emulsion of this invention can be manufactured by the approach learned from the former.

[0011] The surfactant suitably combined with the oil component which is a dispersion medium is added, it fully agitates and mixes, and a uniform oil mixture is prepared. In ordinary temperature, in the case of a solid-state, after an oil component heats and makes it dissolve, it adds a surfactant and

is mixed. On the other hand, peptides, such as the physiological active substance which is an active principle, for example, calcitonin, and erythropoietin, are dissolved in water.

[0012] Thus, the oil mixture which prepared the prepared water mixture beforehand is added under churning. Furthermore, it agitates and the transparent liquid used as a micro emulsion is obtained. Subsequently, additional addition of the oil component is carried out if needed, and the content of an active principle is adjusted.

[0013] the micro emulsion obtained -- the particle size of a dispersion-liquid drop -- 0.4 - 100nm (nm) -- it is one to 100 nm preferably, and is very stable.

[0014] Here, the stabilizing agent of albumin, a glycerol, a glycol, and others can also be put into the aqueous phase.

[0015] The physiological active substances with low transderma / transmucosal absorption nature applicable to this invention are peptide drug [ , such as vasopressin, calcitonin, erythropoietin, a colony stimulating factor, interleukin, interferon, an insulin, and parathyroid hormone, ]; and a with a molecular weight of 1000 or less difficulty absorptivity low-molecular drug. As a low-molecular drug, the following drug can apply to this invention, for example.

[0016] \*\* Antibiotic : aclarubicin hydrochloride, oxytetracycline hydrochloride, cefotiam dihydrochloride, carbenicillin sodium, cefmetazole sodium, etc.

[0017] \*\* Arrhythmia agent : procainamide hydrochloride, disopyramide phosphate, lidocaine hydrochloride, etc.

[0018] \*\* Cardiotonic : etilefrine hydrochloride, dopamine hydrochloride, etc.

[0019] \*\* Vasodepressor : trapidil etc.

[0020] \*\* Local anesthetic : oxybuprocaine hydrochloride, dibucaine hydrochloride, procaine hydrochloride, etc.

[0021] \*\* Antitumor agent : hydrochloric-acid PUREO mycin, cytarabine, procarbazine hydrochloride, cisplatin, the hydrochloric-acid bottle blastin, neocarzinostatin, doxorubicin hydrochloride, etc.

[0022] \*\* The agent for autonomic nerves : distigmine bromide, bethanechol chloride, propantheline bromide, etc.

[0023] \*\* Alleviation-of-fever painkilling antiphlogistic : an antipyrin, tiaramide hydrochloride, dichlofenac sodium, etc.

[0024] \*\* The agent for moral nerves : imipramine hydrochloride, clomipramine hydrochloride, hydrochloric-acid thio DARIN, flurazepam hydrochloride, chlorpromazine hydrochloride, hydrochloric-acid REPOMA promazine, etc.

[0025] 10 narcotics nature painkilling and antitussive: Oxycodone hydrochloride etc.

[0026] 11 antispasmodics: Cyclopentolate hydrochloride etc.

[0027] 12 antiparkinson drugs: Amantadine hydrochloride, promethazine hydrochloride, metixene hydrochloride, etc.

[0028] A circulation dexteros agent besides 13: Diltiazem hydrochloride, trimetazidine hydrochloride, etc.

[0029] 14 antihypertensives: Dihydroergotoxine mesylate, clonidine hydrochloride, etc.

[0030] 15 enzyme preparations: Urokinase, hyaluronidase, etc.

[0031] They are naphazoline hydrochloride, meclofenoxate hydrochloride, methylephedrine hydrochloride, homatropine hydrobromide, etc. to 16 etc.

[0032] The rate of a compounding ratio on the basis of the capacity of the water to each component of the micro emulsion of this invention is as follows.

[0033] the ratio of water and a surfactant -- 1:2-1:200 -- it is 1:3 - 1:20 preferably.

[0034] the ratio of water and an oil component -- 1:3-1:5000 -- it is 1:6-1:5000 preferably.

[0035] By the approach in ordinary use, the obtained drug content micro emulsion is pharmaceutical-preparation-ized by percutaneous absorption pharmaceutical preparation, transmucosal absorption pharmaceutical preparation, or oral pharmaceutical preparation so that it may explain below.

[0036] Percutaneous-absorption pharmaceutical preparation: Stick a lint cloth on adhesive tape, infiltrate a micro emulsion drug solution and stick on the skin. Moreover, it can replace with a lint cloth and can also consider as reservoir mold patches.

[0037] permucosal absorbent: -- a pernasal administration agent: -- the spray container for pernasal administration is filled up with a micro emulsion drug solution, and spraying spreading is carried out at the tunica mucosa nasi.

[0038] b) Rectal suppository : heating fusion of a suitable heat melting nature ingredient like the polyethylene glycol of greaseless solubility is carried out, and a hollow suppositories outer shell is fabricated with the shaping metal mold for suppositories, pour in and fill up this centrum with a micro emulsion drug solution, seal with the suppositories outer shell ingredient to which melting of the opening was carried out, and enclose a drug solution. It is used inserting this in the rectum. [0039] Moreover, addition churning of the water component is carried out for a basis under melting by using as an oil component the oleaginous bases fused within the rectum, a micro emulsion is formed, cooling solidification of this is carried out, and suppositories are fabricated. It is used inserting these suppositories into the rectum.

[0040] Oral pharmaceutical preparation: A gelatin hard capsule is filled up with a micro emulsion drug solution, for drug solution exsorption prevention,



gelatin liquid is applied, enteric matter, such as hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMC), is applied after desiccation, it considers as enteric coated preparations, and the fitting section of the body of a capsule and a cap is medicated in taking orally after desiccation.

[0041] It can replace with a hard capsule and a gelatin soft capsule can also be used.

[0042] An example and the example of an experiment explain this invention further below at a detail.

[0043]

[Example]

1G 2of examples—ethylhexyl sulfo sodium succinate (surfactant 1) 7g mono-oleic acid diglycerol (HLB=5.5)

(Surfactant 2) 5g tonicity adjustment phosphate buffer solution (water component) 2g calcitonin (drug) 5mg Tori fatty-acid (C8-C10) glycerol ester (oil component) It considers as 100g of whole quantity.

[0044] About 90% of the oil component was taken, the surfactant 1 (a group) and the surfactant 2 (c group) were added, and it fully agitated. On the other hand, calcitonin was dissolved in the water component. When the calcitonin water solution was added, churning was continued further and transparent liquid was obtained, agitating the mixed liquor of an oil component and a surfactant, continuing churning, the oil component of the remainder was added and it considered as the whole quantity.

[0045] When this liquid was measured with the laser-light-scattering mold particle-size-distribution measuring device (the product made from the Otsuka electron, 15mW of DLS700 mold Ar laser outputs), the W/O mold micro emulsion with particle size distribution with a mean particle diameter of 14nm was obtained.

[0046] Example 2 polyoxyethylene hydrogenated castor oil (EO=40, HLB=12.5)

(Surfactant 1) 8g mono-oleic acid diglycerol (HLB=5.5)

(Surfactant 2) 8g cow serum albumin content tonicity adjustment phosphate buffer solution (water component) 1g erythropoietin (drug) 1.25mg Tori fatty-acid (C8-C10) glycerol ester (oil component) It considers as 100g of whole quantity.

[0047] About 90% of the oil component was taken, the surfactant 1 (b group) and the surfactant 2 (c group) were added, and it fully agitated. In ordinary temperature, since the surfactant 1 was in the half-solid condition, it agitated, warming. On the other hand, erythropoietin was dissolved in the water component. When the erythropoietin water solution was added, churning was continued further and transparent liquid was obtained, returning and agitating the mixed liquor of an oil component and a surface active agent in ordinary temperature, continuing churning, the oil component of the

remainder was added and it considered as the whole quantity.

[0048] When this liquid was measured with the laser-light-scattering mold particle-size-distribution measuring device (the product made from NAIKOMPU (NICOMP), 70mW of 370 mold Ar laser outputs), the W/O mold micro emulsion with particle size distribution with a mean particle diameter of 30nm was obtained.

[0049] Example 3 polyoxyethylene (20 mols) hydrogenated castor oil (HLB=10.5)

(Surfactant 1) 4g polyoxyethylene (ten mols) hydrogenated castor oil (HLB=6.5)

(Surfactant 2) 10g tonicity adjustment phosphate buffer solution (water component) 1g alpha interferon (drug) 500microg soybean oil (oil component) It considers as 100g of whole quantity.

[0050] About 90% of the oil component was taken, the surfactant 1 (b group) and the surfactant 2 (c group) were added, and it fully agitated. On the other hand, interferon was dissolved in the water component. When the interferon water solution was added, churning was continued further and transparent liquid was obtained, agitating the mixed liquor of an oil component and a surfactant, continuing churning, the oil component of the remainder was added and it considered as the whole quantity.

[0051] When this liquid was measured with the laser-light-scattering mold particle-size-distribution measuring device (370 molds shown above made from NAIKOMPU), the W/O mold micro emulsion with particle size distribution with a mean particle diameter of about 30nm was obtained.

[0052] Example 4 calcitonin (drug) 2.0mg isotonicity phosphate buffer solution (water component) 1ml mono-oleic acid POE (20) sorbitan (HLB=15.0)

(Surface active agent 1) 2.0g mono-oleic acid diglycerol (HLB=5.5)

(Surfactant 2) 10.0g medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component)

Total Calcitonin is dissolved in 100ml water component. A surfactant 1 (b group) and a surfactant 2 (c group) are added to the oil component of an amount 80%, and it agitates and dissolves. A calcitonin solution is added and agitated for the oil component which dissolved the activator. When churning was continued, clear micro emulsion liquid was obtained, the oil component was added here, and it considered as the whole quantity. When these particle size distribution were measured with the laser-light-scattering particle-size-distribution measuring device (DLS-7000 made from the Otsuka electron mold, 75mW of Ar laser outputs), the very detailed micro emulsion of 2.4nm in mean particle diameter was obtained.

[0053] Water was added in this solution, and when ultra high-speed centrifugal one was performed and the quantum of the calcitonin in the obtained aqueous phase was carried out, 92% of calcitonin of an addition was

recoverable (add 1g and the amounts of recovery total 0.92g).

[0054] Example 5 G-CSF (Drug) 500microg isotonicity phosphate buffer solution (Water component) 1ml di-(2-ethylhexyl) sulfosuccinate sodium (surface active agent 1) 7.0g mono-oleic acid diglycerol (HLB=5.5) (Surfactant 2) 5.0g medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component) G-CSF is dissolved in 100ml water component. A surfactant 1 (a group) and a surfactant 2 (c group) are added to the oil component of an amount 80%, and it agitates and dissolves. A G-CSF solution is added and agitated for the oil component which dissolved the activator. When churning was continued, clear micro emulsion liquid was obtained, the oil component was added here, and it considered as the whole quantity. When these particle size distribution were measured with the laser-light-scattering particle-size-distribution measuring device (DLS-7000 made from the Otsuka electron mold shown above), the very detailed micro emulsion of 6.5nm in mean particle diameter was obtained.

[0055] Water was added in this solution, and when ultra high-speed centrifugal ones was performed and the quantum of G-CSF in the obtained aqueous phase was carried out, 89% of G-CSF of an addition was recoverable.

[0056] Example 6 G-CSF (drug) 500microg isotonicity phosphate buffer solution (water component) 1ml polyoxyethylene (9) lauryl ether (HLB=14.5) (Surface active agent 1) 10.0g sorbitan sesquioleate (HLB=3.7) (surface active agent 2) 2.0g medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component) G-CSF is dissolved in a total of 100ml water component. 80%, a surfactant 1 (b group) and a surfactant 2 (c group) are agitated for the oil component of an amount, and it dissolves in it. A G-CSF solution is added and agitated for the oil component which dissolved the activator. When churning was continued, clear micro emulsion liquid was obtained, the oil component was added here, and it considered as the whole quantity. When these particle size distribution were measured with the laser-light-scattering particle-size-distribution measuring device (DLS-7000 made from the Otsuka electron mold shown above), the micro emulsion of 44nm in mean particle diameter was obtained.

[0057] Water was added in this solution, and when ultra high-speed centrifugal one was performed and the quantum of G-CSF in the obtained aqueous phase was carried out, 86% of G-CSF of an addition was recoverable.

[0058] Example 7 carbenicillin sodium (Drug) 400mg distilled water (Water component) 1.0ml mono-oleic acid polyoxyethylene (20) sorbitan (HLB=15.0) (Surface active agent 1) 2.0g sorbitan sesquioleate (HLB=3.7) (surfactant 2) 10.0g medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component) Carbenicillin sodium is dissolved in a total of 100ml water component. A surfactant 1 (b

group) and a surfactant 2 (c group) are added to the oil component of an amount 80%, and it agitates and dissolves. A carbenicillin sodium solution is added and agitated for the oil component which dissolved the activator. When churning was continued, clear micro emulsion liquid was obtained, the oil component was added here, and it considered as the whole quantity. When these particle size distribution were measured with the laser-light-scattering particle-size-distribution measuring device (DLS-7000 made from the Otsuka electron mold shown above), the micro emulsion of 9.2nm in mean particle diameter was obtained.

[0059] Example 8 antipyrin (drug) 200mg distilled water (water component) 1ml di-(2-ethylhexyl) sulfosuccinate sodium 7.0g (surfactant 1)

Mono-oleic acid diglycerol (HLB=5.5) (surfactant 2) 5.0g

medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component) An antipyrin is dissolved in a total of 100ml water component. A surfactant 1 (a group) and a surfactant 2 (c group) are added to the oil component of an amount 80%, and it agitates and dissolves. An antipyrin solution is added and agitated for the oil component which dissolved the activator. When churning was continued, clear micro emulsion liquid was obtained, the oil component was added here, and it considered as the whole quantity.

[0060] Example 9 propantheline bromide (Drug) 100mg distilled water (Water component) 1ml di-(2-ethylhexyl) sulfosuccinate sodium (Surfactant 1) 7.0g mono-oleic acid diglycerol (HLB=5.5) (surfactant 2) 5.0g

medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component) Propantheline bromide is dissolved in a total of 100ml water component. A surfactant 1 (a group) and a surfactant 2 (c group) are added to the oil component of an amount 80%, and it agitates and dissolves. A propantheline bromide solution is added and agitated to the oil phase which dissolved the activator. When churning was continued, clear micro emulsion liquid was obtained, the oil component was added here, and it considered as the whole quantity.

[0061] Example 10 procainamide hydrochloride (drug) 400mg distilled water (water component) 1.0ml polyoxyethylene (9) lauryl ether (HLB=14.5) (Surface active agent 1) 10.0g sorbitan sesquioleate (HLB=3.7) (surface active agent 2) 2.0g medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component) Procainamide hydrochloride is dissolved in a total of 100ml water component. A surfactant 1 (b group) and a surfactant 2 (c group) are added to the oil component of an amount 80%, and it agitates and dissolves. A procainamide hydrochloride solution is added and agitated for the oil component which dissolved the activator. When churning was continued, clear micro emulsion liquid was obtained, medium-chain-fatty-acid triglyceride was added here, and it considered as the whole quantity.

[0062] Example 11 riboflavin sodium phosphate (Drug) 10mg distilled water (Water component) 1ml di-(2-ethylhexyl) sulfosuccinate sodium (Surfactant

1) 7.0g mono-oleic acid diglycerol (HLB=5.5) (surfactant 2) 5.0g medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component) A total of 100ml riboflavin sodium phosphate is agitated and dissolved in a water component. A surface active agent 1 (a group) and a surface active agent 2 (c group) are added, and it agitates, and dissolves in an oil component, and the solution of riboflavin sodium phosphate is added and agitated here. if churning is continued -- light yellow -- clear micro emulsion liquid is obtained.

[0063] Example 12 Amaranth (Model compound) 1mg distilled water (Water component) 1ml sodium dodecyl sulfate (Surface active agent 1) 4.0g mono-oleic acid diglycerol (HLB=5.5) (surface active agent 2) 6.0g medium-chain-fatty-acid triglyceride (oil component) Red-dyes Amaranth (\*) is dissolved in water as a model compound as substitution of a total of 100ml drug. 80% of the oil component was taken, and activators 1 and 2 were added here, it agitated for 60 minutes, and the dispersion liquid of an activator were obtained. The water component which dissolved Amaranth in the liquid which the activator distributed in this oil component was added, and it agitated for 80 minutes. After neglect, supernatant liquid was extracted, centrifugal separation for 7000rpm 40 minutes was performed, and clear liquid was obtained. When the particle size distribution in this liquid were measured with the laser-light-scattering particle-size-distribution measuring device (DLS-7000 made from the Otsuka electron mold shown above), the result of 52nm in mean particle diameter was obtained. Furthermore, when water was added to this liquid, it considered as the amount of double and ultra high-speed centrifugal separation of 1.5 hours was performed by 55000rpm, the aqueous phase of fine red was obtained.

[0064] \*:Amaranth3-Hydroxy-4-[(4-sulfo-1-naphthalenyl) azo]-2, the example of a 7-naphthalenedisulfonicacid trisodium salt experiment : absorptivity of a micro emulsion drug solution (the experiment approach)

\*\* Percutaneous absorption experiment : apply to homogeneity 0.4-0.7ml of drug solutions manufactured in the above-mentioned example on the 3x4cm lint cloth which backed the 4x5cm polyethylene sheet. Hair clipping of the rat regions of back is carried out, the lint cloth which infiltrated the drug solution here is stuck, and it wraps in elasticity dressings from on the. The blood of a rat is extracted with time and the quantum of the concentration of the drug in blood is carried out.

[0065] \*\* Gastrointestinal absorption experiment : cut a rat abdomen open and suture the stomach walls of through and the tube penetration section and the peritoneum, and the skin for a silicone rubber tube from stomach walls to the duodenum. After a rat recovers the invasion by operation, it lets a silicone rubber tube pass, the drug solution manufactured in the above-mentioned example is prescribed for the patient, and a tube is stopped. Blood is extracted with time similarly and the quantum of the drug

concentration in blood is carried out.

[0066] \*\* Rectum (membrane) absorption experiment : make a rat abstain from food from the previous day, where stools are almost lost at an abdomen, assign an elastic band to the rat regio analis, insert a tube from the regio analis and carry out initial-complement impregnation of the drug solution manufactured in the above-mentioned example. An elastic band fastens the regio analis so that a drug solution may not leak immediately after the completion of impregnation. Blood is extracted with time and the quantum of the drug concentration in blood is carried out.

[0067] \*\* Administration in the medication method nasal cavity in a nasal cavity was performed by the closed method according to Hirai's and others approach (INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 7 (1981)317-325). That is, a rat is anesthetized, a cervix is cut open along with the median line, and a trachea and an esophagus are exposed. A part of trachea is cut open, and for maintenance of a patent airway, a polyethylene tube is inserted in a trachea and ligated. Adhesives stop a nostril and oral cavity lateral-incisor tubing opening. A part of esophagus is cut open, a nutrition catheter is inserted from here, a tip is introduced in a nasal cavity, and the nutrition catheterization section of an esophagus is ligated. The micro emulsion which put in the drug through the nutrition catheter is poured in. Blood is extracted according to time amount progress, and the quantum of the time amount change of the blood drug concentration of a drug is carried out.

[0068] (Experimental result) The transderma, taking orally (alimentary canal), and permucosal (rectum) absorption data of micro emulsion pharmaceutical preparation of this invention are shown in the following table.

[0069] In addition, local irritation nature [ in / in each pharmaceutical preparation / the skin membrane, etc. ] was not accepted at all.

[Table 1]

	製 剤		利用率*			
			投与部位			
ペプチド	活性剤	実施例	十二指腸	皮膚	直腸	鼻腔
E P O	a+c	1(*1)	2.6%	1.2%	1.7%	-
	b+c	2	1.1%	-	-	-
カルシトニン	a+c	1	2.3%	3.5%	22.5%	50%

Utilization factor: Make the utilization factor (with-time integral value of blood drug concentration) by subcutaneous injection into 100%.

[0070] (\*1): Use erythropoietin instead of calcitonin in the example 1.

[0071] (Evaluation of experimental data) About a large molecular-weight peptide like erythropoietin, the value of 2 – 3% has an epoch-making utilization factor. Moreover, the value of 50% of utilization factors by 22 – 23% and nasal cavity absorption of the utilization factor by rectum absorption of calcitonin is a practical use possible value enough.

---

[Translation done.]